ISTITUTO DI IGIENE DELLA R. UNIVERSITÀ DI PARMA

Sovra l'immunizzazione dell'uomo sano colla tubercolina di Koch.

Nota preventiva

Prof. E. BERTARELLI

Estratto dal Giornale " **LA TUBERCOLOSI** "

PAVIA
PREMIATA TIPOGRAFIA SUCCESSORI FUSI
Largo di Via Roma N. 7.
1908

ISTITUTO DI IGIENE DELLA R. UNIVERSITÀ DI PARMA

Sovra l' immunizzazione dell' uomo sano colla tubercolina di Koch.

Nota preventiva

Prof. E. BERTARELLI

Estratto dal Giornale " **LA TUBERCOLOSI** „

PAVIA
PREMIATA TIPOGRAFIA SUCCESSORI FUSI
Largo di Via Roma N. 7.
1908

ISTITUTO DI IGIENE DELLA R. UNIVERSITÀ DI PARMA

Sovra l'immunizzazione dell'uomo sano colla tubercolina di Koch.

Nota preventiva

PROF. E. BERTARELLI

Intorno all'azione immunizzante della tubercolina di Koch (vecchia tubercolina) negli animali, esistono alcune pubblicazioni, non concordanti tra di loro.

Invece non ho trovato nella letteratura medica a mia disposizione, indicazioni circa le eventuali propietá immunizzanti della tubercolina, nell'uomo sano, sebbene sovra l'impiego della tubercolina nell'uomo ammalato tanto si sia scritto.

Per questo credo utile far conoscere alcuni dati che si riferiscono ad una prova di tal genere, che credo unica: limitandomi per ora ad alcuni dati generali, riservandomi di esporre anche i dati di protocollo, quando abbia esteso alla determinazione dell'antitubercolina e del potere opsonico le mie prove.

Oltre due anni sono, trovandomi esposto ad un certo pericolo famigliare di contagio tubercolare, decisi di eseguire su di me un trattamento preventivo colla tubercolina.

Il concetto che mi guidava in questa prova, non era la speranza che in effetto un trattamento tubercolinico, anche eseguito con ragionalità, potesse avere molta efficacia contro il bacillo di Koch: ma mi pareva logico che un accurato trattamento immunizzante colla tubercolina, dovesse almeno rendere più resistente l'organismo contro le intossicazioni tubercoliniche che si hanno durante il processo tubercolare.

Per tal modo è logico presumere, che almeno mancheranno talune delle alterazioni generali che accompagnano la tubercolosi, ad es. la comparsa della febbre colle caratteristiche che essa ha in questa forma morbosa.

Informandomi ad un tal principio ho intrapreso su

di me e su altre persone di casa un trattamento tubercolinico *a tappe*, colla tubercolina vecchia di Koch; ma solamente su me stesso ho potuto condurre a termine il trattamento e quindi le prove di cui riassumo qui i risultati si riferiscono alla sola mia persona.

Ho scelto come schema pel trattamento a tappe uno dei più comunemente seguiti per la cura colla tubercolina: ho cominciato, cioè, con dosi molto lievi ($^5/_{1000}$ di millgr.) e sono salito a dosi elevatissime (1,25 cc.^{2} di tubercolina), quali mai vengono raggiunte nella cura con tubercolina.

Ho incominciato il trattamento nel maggio 1906 e l'ho continuato fino verso il marzo 1907, facendo in totale 72 iniezioni, con periodi tra una e l'altra iniezione ora di 3, ora di 2 giorni.

Le iniezioni non mi hanno mai dato reazioni nè locali nè generali: solo in alcuni casi volendo praticare da solo la iniezione, e non avendo più tessuto libero ai fianchi, e avendo in conseguenza scelto la regione della coscia, ebbi qualche reazione locale e generale. Ho visto anche in altri verificarsi un fenomeno uguale, nè so come si possa spiegare logicamente la cosa.

Circa le mie condizioni di salute prima di cominciare la prova non ho altro a ricordare se non che erano ottime: non furono sgraziatamente fatte prove serologiche prima del trattamento. Verso la fine del 1907 ho ripreso per un breve periodo di tempo le iniezioni di tubercolina cominciando la prova da 2 mmg. e salendo rapidamente sino a 1,25 cc. di tubercolina bruta. Neppure queste dosi enormi di tubercolina, che non credo siano mai state iniettate all'uomo, hanno dimostrato su di me alcun inconveniente. Salvo qualche indurimento locale, o qualche arrossamento di poca importanza, io non ho mai accusato a cagione della tubercolina, anche inoculata a dosi massime, il più piccolo inconveniente.

Un trattamento di questo genere, nell'uomo sano, può avere qualche efficacia? Non potendosi ricorrere ad una prova diretta, mi sono valso di alcune ricerche indirette.

Per ora le ricerche sono limitate a questi saggi.

a) ricerca del potere agglutinante;

b) ricerca del potere battericida;

c) „ della presenza di anticorpi dimostrabili colla deviazione del complemento.

Queste prove presentano nel caso speciale della tubercolosi alcune difficoltà tecniche non lievi.

Mi limito qui a pochi cenni, rimandando i dati di protocollo a lavoro completo.

Per la ricerca del potere agglutinante mi sono valso di colture tubercolari omogenizzate, e furon fatte prove di confronto con siero di uomo sano non trattato. Ho già detto che prima della immunizzazione non si eran fatte determinazioni testimonio. La prova agglutinante anche con colture omogenee, presenta gravi cause di errore nel caso del bacillo tubercolare: ma dato l'esito negativo della ricerca non occorre insistere su questi pericoli d'errore. Le prove furono eseguite con siero intero e con diluzioni a 1 : 5, 1 : 10, 1 : 20, 1: 50, 1 : 100.

Anche la prova di battericidia operando col bacillo tubercolare, è molto imbarazzante. Ho tentato le piastre in siero, mantenendo umido il termostato per evitare l'essicamento del terreno; ma le colture, indipendentemente da un eventuale azione battericida, riescono male e talora anche le piastre testimonio, si presentano sterili. Quindi ho rinunciato al metodo delle piastre ed ho proceduto semplicemente così.

Le diluzioni del mio siero erano infettate con una ansata di colture di bacillo tubercolare omogeneo, e le sospensioni così preparate eran lasciate a sè da 2 a 24 ore a 30⁰. Dopo di che in grossi tubi alla Roux, con patata glicerinata neutra o lievemente acida inseminavo, strisciandola al modo solito sulla patata e scalfendone la superficie, una ansata della sospensione.

Ho rinunciato a fare qualsiasi conteggio di colonie, e mi sono limitato a classificare gli sviluppi colturali, a seconda che erano abbondantissimi, abbondanti, esili, nulli.

È inutile ripetere che il metodo non ha l'esattezza di quello delle piastre, quale lo si pratica generalmente per altri germi: ad ogni modo per valori di battericidia un po' elevati, anche questo metodo doveva pur dare debole indicazioni accettabili. Le prove di battericidia sono

state eseguite con siero tale quale e con siero inattivato, e con siero intero, come pure con diluizioni ad $^1/_4$ $^1/_{10}$ $^1/_{20}$. Come confronto ho usato siero di 2 individui non trattati.

Infine furono fatte delle prove di deviazione del complemento, impiegando da un lato come antigene il materiale ottenuto per macerazione a + 5° per 5 giorni, da colture di bacillo tubercolare umano, pestate ben bene in mortaio di agata e stemperate e sospese in soluz. fisiologica, indi centrifugate (si usarono due ceppi di bacillo tubercolare, uno di Kral, l'altro proveniente da Parodi del laboratorio di Foà), dall'altro lato il siero inattivato, e come sistema emolitico globuli rossi di pecora sensibilizzati con siero specifico (ottenuto da conigli trattati) e complemento di coniglio.

Ho scartato delle prove fatte direttamente sulla tubercolina (usandola come antigene) e pel suo colore cupo e perchè essa ha già un debole spontaneo potere emolitico che altera i risultati delle prove.

Seguendo questo schema ho fatto delle indagini due volte, a distanza di 15 giorni e rispettivamente circa due mesi dall'ultima iniezione di tubercolina. Non riporto qui i dati analitici delle prove che figureranno in una relazione dettagliata di ogni singola prova, se potrò portare a termine le misurazioni dell'indice opsonico del mio siero, e mi limito a dare i risultati riassuntivi di questa prova.

Per quanto riguarda la comparsa di agglutinine verso il bacillo tubercolare, il mio siero non ha mostrato di possedere un potere agglutinante per diluzioni superiori all'1 : 10; il che si ha pure, come io ho verificato, con qualche siero normale. Del resto questo potere agglutinante anche a concentrazioni maggiori di siero è incostante e di valore poco rilevante (pochi ammassi).

1. *Quindi un trattamento prolungato sull'uomo sano, con iniezioni graduali di tubercolina vecchia di Koch, non dà comparsa di agglutina verso il bacillo di Koch.*

2. *Il mio siero intero o diluito non ha mostrato nella prova di battericidia un valore battericida sensibilmente superiore a quello del siero normale.*

Appena in alcune colture pareva osservarsi per i germi lasciati in contatto con siero intero una esilità superiore

della patina colturale, allorquando si trattava del mio siero; ma il dato è troppo nebuloso per credermi autorizzato a trarne una qualsiasi conseguenza.

Quindi un trattamento tubercolinico immunizzante non ha il potere di esaltare la attività difensiva battericida dell' organismo: come del resto io a priori opinavo fosse.

3. *Invece per rapporto alla deviazione del complemento il mio siero manifestava indubbie proprietà deviatrici: quindi nel siero dovevano essere presenti anticorpi pel bacillo tubercolare, capaci di legarsi al germe stesso e di fissare il complemento.*

È questo il fatto più interessante delle prove: esso dimostra che la tubercolina è capace effettivamente di generare anticorpi pel bacillo tubercolare, e potrebbe anche lasciar pensare che un trattamento tubercolinico, conduca ad una parziale immunizzazione contro il bacillo tubercolare. Non è mio desiderio trarre altre conclusioni fuori di quelle che si riferiscono ai fatti osservati, tanto più che noi sappiamo come i valori « agglutinazione, battericidia, anticorpi dimostrati dalla deviazione del complemento », sono solamente alcuni degli esponenti del processo immunizzatorio.

Se da queste prove dovessi trarre una conclusione pratica e dichiarare se dopo di esse la mia fede nella utilità di un trattamento preventivo tubercolinico si trovi rafforzato, mi troverei non lievemente imbarazzato a rispondere.

Le prove dicono che una reazione nell' organismo, sotto l' azione della tubercolina avviene. La prova della deviazione del complemento (si tratta di un caso solo, ma non è facile trovare individui sani disposti a lasciarsi fare un centinaio di iniezioni di tubercolina per amore della ricerca!) depone in maniera non dubbia per questo fatto.

Quindi l' organismo sano non è passivo alle iniezioni di tubercolina, e in qualche modo reagisce.

Però le sostanze prodotte nella reazione debbono avere una ben debole azione sul bacillo tubercolare (assenza di potere agglutinante e di potere battericida del siero); e per tutto questo mi pare che se al trattamento si dovesse

dare un qualche valore, questo dovrebbe essere limitato ai concetti che avevano guidato me nell'intraprendere la prova.

Dal punto di vista pratico il trattamento anche se efficace (la determinazione dell'antitubercolina (1) e del potere opsonico permetteranno di meglio confermare ed estendere il giudizio), non potrebbe avere larga applicazione, perchè è intuitivo che anche ridotto il trattamento a tappe, a sole 40-50 iniezioni, rappresenterebbe pur sempre un metodo macchinoso.

Questi risultati dovrebbero però invogliare a estendere le ricerche in quei casi (personale d'assistenza dei sanatori, dei dispensari antitubercolari, ecc.) nei quali un tentativo di immunizzazione anche parziale contro la tubercolosi, è pienamente giustificato.

(1) P. S. Mentre il lavoro era in composizione mi sono nuovamente salassato, e col Dr. Datta ho fatto prove su cavie tubercolose inoculando miscele di tubercolina siero.

I primi risultati sono incoraggianti e farebbero pensare che il mio siero cancellava l'azione della tubercolina. A suo tempo riferirò su tali prove.